

# Treg 细胞在妊娠及其并发症中的作用及机制研究进展

周庆娥 综述 陈冀莹 审校

广东医科大学湛江校区, 广东 湛江 524000

**【摘要】** 成功妊娠直至分娩包括胚胎着床、母-胎界面耐受维持等一系列复杂的生理过程, 其与母体精细的免疫调控有着密切的关系。母体免疫系统既要抵御外来病原体入侵, 又要对胎儿组织中表达的父系抗原形成免疫耐受。调节性 T 细胞(Treg 细胞)是新型 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群, 在维持外周耐受、预防和限制自身免疫性和慢性炎症性疾病方面发挥着重要作用。在母胎免疫失衡中, Treg 细胞数目或功能异常与不孕、流产、子痫前期等妊娠并发症存在相关性。目前越来越多的学者提出, Treg 细胞可作为一种新的靶向治疗方法, 用以预防和改善不良妊娠结局, 但其具体机制需进一步研究。本文对 Treg 细胞在妊娠及其并发症中的作用及机制研究进展进行综述。

**【关键词】** 妊娠; 调节性 T 细胞; 免疫耐受; 妊娠相关并发症; 机制; 研究进展

**【中图分类号】** R714.12 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)09-1173-05

**Role and mechanism of Treg cells in pregnancy and its complications.** ZHOU Qing-e, CHEN Ji-ying, Zhanjiang Campus, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** The course from establishment of pregnancy to delivery includes a series of complex physiological processes such as embryo implantation and maintenance of maternal-fetal tolerance, which are closely related to the delicate maternal immune regulation. The maternal immune system should not only resist the invasion of foreign pathogens, but also establish immune tolerance to the paternal antigens expressed in fetal tissues. Regulatory T cells (Treg cells) are a new type of CD4<sup>+</sup> T lymphocyte subsets that play an important role in maintaining peripheral immune tolerance, preventing and limiting autoimmune and chronic inflammatory diseases. Maternal-fetal immune imbalance, abnormal number or function of Treg cells are related to pregnancy complications such as infertility, miscarriage, preeclampsia. This article aims to summarize the mechanism of Treg cells in pregnancy and pregnancy-related complications.

**【Key words】** Pregnancy; Regulatory T cells (Treg cells); Immune tolerance; Pregnancy-related complications; Mechanism; Research progress

妊娠类似于半同种异体移植, 在妊娠过程中, 作为同种异体移植物的胚胎在母体内存活直至分娩对母体免疫系统来说是一个相当大的挑战<sup>[1]</sup>。目前有研究表明, 母体中存在着阻止免疫系统识别抗原的免疫耐受机制, 是妊娠建立与维持的前提<sup>[1-2]</sup>。Th17 和调节 T 细胞(Tregs)都可以从幼稚的 CD4<sup>+</sup> T 细胞前体发育而来, 但它们的作用却相反。Treg 细胞发挥免疫抑制功能, 在维持自身耐受和免疫稳态方面有着重要作用<sup>[3]</sup>。Treg 细胞数目减少、功能下降所致母胎免疫耐受受损与不孕、流产、子痫前期等不良妊娠结局相关<sup>[4]</sup>。本文就近年来国内外相关研究资料做一综合回顾, 分析调节性 T 细胞在妊娠维持中的作用, 为临床治疗提供科学依据。

## 1 Treg 细胞的特征和功能

Tregs 从幼稚的 CD4<sup>+</sup> T 细胞发育而来, 能控制机体免疫反应、防止过度炎症发生, 增强对自身抗原的耐受性, 维持免疫系统的稳态<sup>[5]</sup>。天然 Treg (nTreg) 细胞在识别高亲和力自身抗原后在胸腺中发育, 而外周组织中原始 T 细胞识别抗原后发育为诱导性 Treg (iTreg) 细胞<sup>[6]</sup>, nTregs 与自身抗原相互作用可以防止自身免疫和移植排斥, 而 iTregs 调节母体免疫耐受, 与生殖和妊娠相关<sup>[7]</sup>。根据表面表型和功能特性, Tregs 被描述

为一个独特的细胞亚群<sup>[8]</sup>。已有研究表明, Tregs 的免疫抑制功能和细胞分化的维持依赖于 Foxp3 的表达, 且 Foxp3 被认为是 Tregs 中重要的转录因子, 是最具特异性的 Tregs 标记物, 但它与 Tregs 的激活模式或状态无关<sup>[9-10]</sup>。有研究表明, Foxp3 过表达能进一步诱导幼稚 T 细胞转化为 Tregs 细胞<sup>[11]</sup>, 相反, Foxp3 的功能缺陷将导致人类先天性 Treg 细胞缺陷和严重的系统性免疫异常<sup>[12]</sup>。然而, 早前也有报道称, IL-7 受体(CD127)的表达与 FOXP3 的表达呈负相关, 因此, CD127 可作为 Treg 细胞表面标志物来区分 Treg 细胞和活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞<sup>[13]</sup>。Tregs 通过细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 (CTLA-4) 负性活化调节传导的细胞-细胞接触和分泌免疫抑制细胞因子(如 TGF- $\beta$  和 IL-10)来介导免疫抑制反应<sup>[5, 14]</sup>。调节性 T 细胞分泌的 IL-10 对改善血管功能以及抑制效应 CD4<sup>+</sup> T 细胞的炎症功能具有直接作用<sup>[15]</sup>, 并能诱导幼稚 T 细胞向 Tregs 的分化。同时, TGF- $\beta$  对 Tregs 的扩增和免疫抑制活性也发挥着至关重要的作用, CNS1 (保守核苷酸序列 1) 是 TGF- $\beta$  的一段序列, 为促进外周 iTreg 细胞中 Foxp3 的表达所必需<sup>[16]</sup>。Tregs 作为最主要的免疫抑制细胞, 目前主要集中于研究诱导 Tregs 扩增的分子机制及其在外周和特

基金项目: 广东省深圳市龙华区科技创新重点实验室项目(编号: 20170913A0410028)

通讯作者: 陈冀莹, E-mail: 1075979566@qq.com

定器官中的活性,以发展 Tregs 的靶向免疫治疗。

## 2 Treg 细胞与妊娠

在健康育龄妇女的子宫内膜中,Tregs 组织浓度从卵泡早期到晚期呈线性增加,在月经周期的卵泡晚期和黄体早期之间呈线性下降,而在复发性流产(RM)或子宫内膜异位症等病理状态下,黄体期的 Tregs 没有下降趋势,因此认定排卵前子宫内膜 Treg 细胞的增多对于诱导免疫耐受和胚胎成功着床可能起着重要作用<sup>[17]</sup>。妊娠对母体免疫系统构成重大挑战,其中母体免疫系统不仅需要耐受同种异体移植胎儿,也需有足够的保护胎儿免受病原微生物引发的感染,允许胎儿在母体子宫中健康发育<sup>[18]</sup>。在人类和动物学研究中,Treg 细胞对胎儿的生长发育均起着重要的作用<sup>[19]</sup>。父系抗原、共刺激分子、人类妊娠激素(如人绒毛膜促性腺激素(HCG))的改变与妊娠期间 Treg 细胞的扩增有关<sup>[20]</sup>。父系因素例如精浆在诱导母体免疫耐受方面起着重要作用<sup>[7]</sup>。精浆含有多种免疫抑制分子,如 TGF- $\beta$ 、IL-10 和前列腺素 E2 (PGE2),这些免疫抑制分子已被证明可以诱导 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的扩增<sup>[21]</sup>,同样,HCG 能增强 Treg 细胞的免疫抑制能力,并在抗原提呈细胞中引发耐受性表型<sup>[22]</sup>。母体对父系抗原的同种免疫耐受是一个动态和活跃的过程,在妊娠早期和中期,外周血和蜕膜组织中的 Treg 细胞明显增加,在妊娠中期达到峰值,以阻止针对父系抗原的效应型免疫反应<sup>[23-24]</sup>,而在妊娠晚期及分娩后,Treg 细胞数量是明显下降的<sup>[25]</sup>。具有胎儿特异性的母体免疫成分在分娩后持续存在,保留了具有胎儿特异性的“记忆”Tregs,当怀孕中再次暴露于相同的胎儿抗原时,它保留了产生更有效和加速抑制反应的能力,降低未来妊娠并发症的易感性<sup>[26]</sup>。

## 3 Treg 细胞与妊娠并发症

3.1 Treg 细胞与不孕症 10%~15%的育龄夫妇患有不孕症<sup>[27]</sup>,其中 8%~28%病因未明<sup>[28]</sup>。众所周知,妊娠的建立和维持是个复杂且涉及免疫因素的过程,潜在免疫机制的紊乱可能导致妊娠失败及妊娠相关并发症,并可能参与不明原因性不孕症的发病机制<sup>[29]</sup>。最近,众多学者将不孕和子宫内膜异位病变生长归因于调节性 T 细胞的免疫抑制的失调。

正常的胚胎着床和胎盘形成是成功怀孕的关键,有 75% 的人类受孕失败是因为胚胎植入失败所致<sup>[30]</sup>。在胚胎着床过程中,Treg 细胞对子宫内环境免疫稳态的维持和胚胎种植均起重要作用<sup>[31]</sup>。Treg 细胞免疫抑制机制被认为仅在妊娠期发生作用,尤其是在胚胎植入前后和妊娠早期<sup>[32]</sup>。目前研究表明,与可孕对照相比,患有不明原因性不孕症的女性的子宫内膜中 Foxp3 mRNA 的表达明显降低<sup>[33-34]</sup>,这表明子宫内膜 Treg 细胞的募集或免疫抑制功能受损将会影响女性受孕能力。早期动物学研究表明<sup>[35]</sup>,低生育水平小鼠在着床期转移外源性 Tregs 可防止胎儿丢失,而在妊

娠 4~5 d 后转移 Tregs 则无法逆转妊娠结局,这表明 Tregs 只是在胚胎植入前后发挥重要免疫抑制作用<sup>[32]</sup>。由此可见 Tregs 对于妊娠初期的建立至关重要,Tregs 的异常可能是因反复着床失败进而导致不孕症的潜在原因,这可能有利于细胞或药物治疗的发展,以提高母体对胚胎着床的免疫耐受性。

子宫内膜异位症是一种良性、慢性炎症性疾病,在育龄期妇女中发病率高达 10%,但其确切的发病机制仍不清楚<sup>[36]</sup>。而子宫内膜异位症与不孕症之间存在高度相关性<sup>[37]</sup>,一些研究表明其中 30%~50% 的患者同时合并不育<sup>[38]</sup>。免疫系统功能障碍会损害子宫内膜异位症患者的生殖功能<sup>[39]</sup>,曾有研究表示 Treg 细胞的失调被认为在子宫内膜异位症及其相关不孕症的发病机制中发挥重要作用<sup>[17,40]</sup>。然而,关于 tregs 在患者体内的异常调节作用及其导致不孕机制仍未达成共识。数据表明,无论是分泌期<sup>[17]</sup>还是胚胎植入前期<sup>[41]</sup>。与正常女性相比,患有子宫内膜异位症的女性在位子宫内膜中 Foxp3 的表达是明显增加的。WANG 等<sup>[42]</sup>表示,调节性 T 细胞高水平的免疫抑制与促炎细胞因子的炎症反应协同促进子宫内膜异位环境中的血管生成。而实验性数据表明,与正常女性相比,子宫内膜异位症患者的子宫内膜及异位病灶中活化 Treg 细胞(CD45RA+ FoxP3hi, Treg)的比例是显著降低的<sup>[40]</sup>,并提出免疫反应失调的新概念,即活化 Treg 细胞缺乏会通过激活效应 T 细胞和巨噬细胞来加剧局部炎症和血管生成,同时促进子宫内膜植入物的附着和生长,从而促进子宫内膜异位症的进展。总之,上述数据收集表明 URSA 及子宫内膜异位症相关不孕症与 Treg 细胞改变有关,尽管需要进一步研究以得出更精确的结论。

3.2 Treg 细胞与复发性流产 流产是妊娠常见并发症,10%~15%的妊娠妇女会遭遇流产事件<sup>[43]</sup>,而生育年龄女性连续两次或以上在妊娠 20 周之前发生自然流产被定义为 RSA(复发性流产),1%~5%的育龄期女性患有 RSA<sup>[44]</sup>,严重影响患者健康及生活质量。然而,RSA 的病因是多因素的,最常见的原因是子宫的解剖异常(例如黏连、肌瘤、子宫内膜息肉和先天性异常)、慢性子宫内膜炎、抗磷脂综合征、遗传性血栓形成倾向、内分泌异常、父母及胎儿染色体异常和免疫失衡,其中超过一半的 RSA 患者原因不明,这种现象被称为不明原因 RSA(URSA)<sup>[45]</sup>。然而,目前的证据表明<sup>[46]</sup>,URSA 是一种与母胎免疫耐受失败相关的同种免疫性疾病,一部分 URSA 患者可能由免疫异常引起。有研究表明,RSA 患者中各种免疫细胞和细胞因子的比例发生了改变,表明免疫功能障碍可能是其病因的一个重要因素<sup>[47]</sup>。多项研究显示,在 RSA 妊娠女性外周血和蜕膜中,Tregs 的数目和免疫抑制活性较正常妊娠女性明显降低,并伴随着 Th17 细胞的增加<sup>[48-49]</sup>。因此,Treg 细胞可能有助于孕早期评估流产风险,Winger 和 Reed (2011)发现外周血中 CD4<sup>+</sup>

CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg cells/CD4<sup>+</sup> T 细胞值  $\geq 1.0\%$  为流产低风险组,而低于 0.7% 的值可能需要治疗干预来预防流产的发生<sup>[50]</sup>。有 URSA 病史的女性在再次怀孕时 Treg 细胞并未升高,表明 URSA 女性在再孕期间难以产生母胎免疫耐受,进而影响再次妊娠结局<sup>[51]</sup>。URSA 女性和正常非妊娠女性相比,外周血 Th17/Treg 细胞比值在月经周期中的增殖期明显升高,分泌期则无差异,表明增殖期 Th17/Treg 细胞比例的失衡可能是 RSA 的病因之一<sup>[52]</sup>。

已有动物实验研究表明,在妊娠早期将新鲜分离的 Treg 细胞转移到 CBA/J $\times$ DBA/2J 易流产小鼠模型中可降低流产率<sup>[53-54]</sup>,所以有学者提出使用自体 Treg 细胞(仅限于先前暴露于父系同种异体抗原的 Tregs)的过继细胞疗法有助于改善 RSA 女性的生育状况<sup>[55]</sup>。目前临床对于 URSA 治疗研究方法多样,其中免疫疗法是 URSA 患者研究最广泛的方法之一。AHMADI 等<sup>[56]</sup>表明 IVIG(人免疫球蛋白)可调节具有细胞免疫异常的 RSA 孕妇中的 Th17/Treg 细胞失衡,而针对 Treg 细胞失衡的免疫调节作用可能影响妊娠结局。一项荟萃分析显示,IVIG 治疗可显著升高免疫异常 RSA 女性的活产率<sup>[57]</sup>。除此之外,SCHUMACHER 等<sup>[58]</sup>表明 HCG 与 Treg 细胞水平呈正相关,HCG 可上调 Treg 细胞表面的 LH/CG 受体,吸引 Treg 细胞进入母胎界面,诱导免疫耐受状态的形成。有研究证实,IL-6 水平的增加可能是导致 URSA 患者 Treg/Th17 失衡的机制<sup>[48]</sup>,而 HCG 可以通过抑制 IL-6 的表达来抑制 Th17 细胞的分化,增加 Treg 细胞的分化<sup>[59]</sup>。综上所述,维持 Treg/Th17 的平衡对于成功妊娠是必不可少的,然而治疗 RSA 的机制仍在探索中。

**3.3 Treg 细胞与子痫前期** 子痫前期(PE)是妊娠期最常见的高血压疾病,是孕产妇围产期及胎儿发病率和死亡率的主要原因<sup>[60]</sup>。子痫前期每年在全球妊娠妇女中有 5%~7% 的发病率,占孕产妇死亡人数的 18%,是导致早产的第一大原因<sup>[61-62]</sup>。不仅在产前引起女性一系列临床表现,并且在产后也增加了母儿患病风险。子痫前期以妊娠妇女新发高血压、蛋白尿为特征,但新的临床定义也包括妊娠 20 周后出现严重高血压和终末器官功能衰竭,而不强调是否同时伴有蛋白尿<sup>[63]</sup>。虽然子痫前期的确切机制尚未明确,但目前已确认与 PE 发病机制有关的一些因素,包括血管生成不良、内皮功能障碍、血管内细胞滋养细胞对螺旋动脉的浅侵袭、慢性炎症和耐受性不足<sup>[64-65]</sup>。其中母体免疫系统的失衡被认为是子痫前期病理生理发展的重要特征,它是将母体免疫反应从一种耐受转变为一种促进慢性炎症和内皮功能障碍的免疫反应。

据报道,患有子痫前期和其他产科并发症的女性,会出现 Th17 细胞上调, Treg 细胞下调,进而导致 Th17/Treg 失衡<sup>[65-66]</sup>。已有研究证明,患有 PE 的妊娠女性在循环和蜕膜中的 Tregs 减少,并且 Tregs 的减少与

疾病的严重程度成正比<sup>[67]</sup>。与晚发性轻型 PE 相比,早发性重型 PE 中, Treg 细胞的受扰程度更显著,并且更易导致严重的不良妊娠结局<sup>[68]</sup>。早发性 PE 通常与子宫胎盘灌注异常相关,胎盘病变的发生率更高<sup>[69]</sup>。免疫系统和心血管系统密切相关,免疫系统的失衡会引发炎症并影响心血管稳态<sup>[70]</sup>。众多证据表明, Treg 细胞在血管稳态中发挥着核心作用<sup>[70-71]</sup>。动物学研究<sup>[72]</sup>证明, Treg 细胞在妊娠中期对调节子宫动脉血流阻力方面具有重要作用,并表明 Tregs 的减少使血流阻力和搏动指数显著升高,尤其是搏动指数的增加与 PE 和 IUGR(胎儿生长受限)的风险增加高度相关<sup>[73]</sup>。CARE 等<sup>[72]</sup>首次证明了 Treg 细胞对于妊娠母体血管适应至关重要,并暗示 Treg 细胞对母体血管功能的控制是正常胎儿和胎盘发育的关键机制。 Treg 细胞分泌的 IL-10 对改善血管功能以及抑制效应 CD4<sup>+</sup> T 细胞的炎症功能具有直接作用<sup>[74]</sup>。实验发现胎盘缺血与 IL-10 水平的降低和血管紧张素 II、I 型受体激动性自身抗体(AT1-AA)的增加和内皮细胞功能障碍有关<sup>[75]</sup>。一项前瞻性队列研究发现,在妊娠早期, Th1/Th17, TNF $\alpha$ /IL-10 和 Th17/Treg 升高以及 Treg 细胞比率降低与 PE 相关,这提示早孕期外周血中的免疫生物标志物可预测 PE 的发生,为临床更早的筛查出高危患者提供了重要依据<sup>[76]</sup>。子痫前期在首次妊娠中更为常见,因为首次妊娠可赋予母体 Treg 保护性调节记忆,为后续妊娠中预防 PE 等并发症提供了免疫学基础<sup>[21]</sup>。

#### 4 结语

Tregs 作为最主要的免疫抑制细胞,在维持对自身抗原的免疫反应和抑制对宿主有害的过度免疫反应方面发挥着不可或缺的作用。目前研究认为,在排卵前子宫内膜中的 Treg 细胞的扩增对诱导免疫耐受和胚胎成功着床可能起着重要作用,并在妊娠过程中发生动态变化。适当的 Tregs 的数量和功能可以建立合适的母胎免疫耐受,这对妊娠的建立和维持是必不可少的。各种生殖疾病,如复发性流产、不孕症和子痫前期,部分原因是 Tregs 的数量和活性不足而导致。妊娠早期较低的 Tregs 浓度可能与先兆子痫、流产的后期发展有关,因此,妊娠早期 Tregs 浓度可作为子痫前期及流产发展的预测指标。既往大量的动物性实验研究证明, Tregs 的过继转移可缓解不良妊娠结局的进展,据此推测通过增加 Treg 的数量和增强其活性来调节免疫反应可能是治疗妊娠相关并发症的新型策略。然而,关于 tregs 在子宫内膜异位症患者体内的异常调节作用尚未达成共识,需要更多的免疫学研究来确定 Treg 细胞在患者体内的确切功能及损害生育能力的机制。

#### 参考文献

- [1] MOFFETT A, LOKE C. Immunology of placentation in eutherian mammals [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(8): 584-594.
- [2] ANDER SE, DIAMOND MS, COYNE CB. Immune responses at the maternal-fetal interface [J]. Sci Immunol, 2019, 4(31): eaat6114.
- [3] SAKAGUCHI S, YAMAGUCHI T, NOMURA T, et al. Regulatory T

- cells and immune tolerance [J]. *Cell*, 2008, 133(5): 775-787.
- [4] ROBERTSON SA, CARE AS, MOLDENHAUER LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10): 4224-4235.
- [5] GLICK AB, WODZINSKI A, FU P, et al. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease [J]. *Thyroid*, 2013, 23(7): 871-878.
- [6] LEE YK, MUKASA R, HATTON RD, et al. Developmental plasticity of Th17 and Treg cells [J]. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21(3): 274-280.
- [7] CLARK DA. The importance of being a regulatory T cell in pregnancy [J]. *J Reprod Immunol*, 2016, 116: 60-69.
- [8] GUERIN LR, PRINS JR, ROBERTSON SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? [J]. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(5): 517-535.
- [9] WING JB, TANAKA A, SAKAGUCHI S. Human FOXP3(+) regulatory t cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer [J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 302-316.
- [10] QIAO YC, SHEN J, HE L, et al. Changes of regulatory t cells and of proinflammatory and immunosuppressive cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 3694957.
- [11] VARGAS-ROJAS MI, SOLLEIRO-VILLAVICENCIO H, SOTO-VEGA E. Soto-Vega, Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(10): 1642-1645.
- [12] BAUD D, REGAN L, GREUB G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2008, 21(1): 70-76.
- [13] SEDDIKI N, SANTNER-NANAN B, MARTINSON J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1693-1700.
- [14] WU D, LEVINGS MK. A new mechanism of action in human and mouse Treg cells: the Ke(y)to suppression [J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1122-1124.
- [15] CORNELIUS DC, AMARAL LM, HARMON A, et al. An increased population of regulatory T cells improves the pathophysiology of placental ischemia in a rat model of preeclampsia [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(8): R884-R891.
- [16] SAMSTEIN RM, JOSEFOWICZ SZ, ARVEY A, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict [J]. *Cell*, 2012, 150(1): 29-38.
- [17] BERBIC M, HEY-CUNNINGHAM AJ, NG C, et al. The role of Foxp3+ regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(4): 900-907.
- [18] MOR G, CARDENAS I. The immune system in pregnancy: a unique complexity [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(6): 425-433.
- [19] SCHUMACHER A, ZENCLUSSEN AC. Regulatory T cells: regulators of life [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(2): 158-170.
- [20] TILBURGS T, ROELEN DL, VAN DER MAST BJ, et al. Evidence for a selective migration of fetus-specific CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> bright regulatory T cells from the peripheral blood to the decidua in human pregnancy [J]. *J Immunol*, 2008, 180(8): 5737-5745.
- [21] SAITO S, SHIMA T, NAKASHIMA A, et al. Role of paternal antigen-specific Treg cells in successful implantation [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 75(3): 310-316.
- [22] SCHUMACHER A, HEINZE K, WITTE J, et al. Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance [J]. *J Immunol*, 2013, 190(6): 2650-2658.
- [23] ZHOU CC, IRANI RA, DAI YB, et al. Autoantibody-mediated IL-6-dependent endothelin-1 elevation underlies pathogenesis in a mouse model of preeclampsia [J]. *J Immunol*, 2011, 186(10): 6024-6034.
- [24] ERLEBACHER A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(1): 23-33.
- [25] ALIJOTAS-REIG J, LLURBA E, GRIS JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells [J]. *Placenta*, 2014, 35(4): 241-248.
- [26] ROSENBLUM MD, WAY SS, ABBAS AK. Regulatory T cell memory [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(2): 90-101.
- [27] STANFORD JB. What is the true prevalence of infertility? [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(5): 1201-1202.
- [28] GELBAYA TA, POTDAR N, JEVE YB, et al. Definition and epidemiology of unexplained infertility [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2014, 69(2): 109-115.
- [29] KOFOD L, LINDHARD A, HVIID TVF. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women [J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(9): 693-701.
- [30] NORWITZ ER, SCHUST DJ, FISHER SJ. Implantation and the survival of early pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1400-1408.
- [31] COUGHLAN C, LEDGER W, WANG Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(1): 14-38.
- [32] SHIMA T, SASAKI Y, ITOH M, et al. Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice [J]. *J Reprod Immunol*, 2010, 85(2): 121-129.
- [33] JASPER MJ, TREMELLEN KP, ROBERTSON SA. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue [J]. *Mol Hum Reprod*, 2006, 12(5): 301-308.
- [34] SAKAGUCHI S, MIYARA M, COSTANTINO CM, et al. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 490-500.
- [35] ZENCLUSSEN AC, GERLOF K, ZENCLUSSEN ML, et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(3): 811-822.
- [36] AHN SH, MONSANTO SP, MILLER C, et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 795976.
- [37] BURNEY RO, GIUDICE LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(3): 511-519.
- [38] MEULEMAN C, VANDENABEELE B, FIEUWS S, et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(1): 68-74.
- [39] KOKCU A. Possible effects of endometriosis-related immune events on reproductive function [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287(6): 1225-1233.
- [40] TANAKA Y, MORI T, ITO F, et al. Exacerbation of endometriosis due to regulatory T-Cell dysfunction [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9): 3206-3217.
- [41] CHEN S, ZHANG J, HUANG C, et al. Expression of the T regulatory cell transcription factor FoxP3 in peri-implantation phase endometrium in infertile women with endometriosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10: 34.

- [42] WANG XQ, ZHOU WJ, LUO XZ, et al. Synergistic effect of regulatory T cells and proinflammatory cytokines in angiogenesis in the endometrial milieu [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(6): 1304-1317.
- [43] ALIJOTAS-REIG J, GARRIDO-GIMENEZ C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2013, 68(6): 445-466.
- [44] LI Y, WANG XQ, ZHANG L, et al. A SNP in pri-miR-10a is associated with recurrent spontaneous abortion in a Han-Chinese population [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 8208-8222.
- [45] WILCZYŃSKI JR, RADWAN P, TCHÓRZEWSKI H, et al. Immunotherapy of patients with recurrent spontaneous miscarriage and idiopathic infertility: does the immunization-dependent Th2 cytokine overbalance really matter? [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012, 60(2): 151-160.
- [46] WANG WJ, LIU FJ, QU HM, et al. Regulation of the expression of Th17 cells and regulatory T cells by IL-27 in patients with unexplained early recurrent miscarriage [J]. *J Reprod Immunol*, 2013, 99(1-2): 39-45.
- [47] ZHANG C, DENG X, ZHANG X, et al. Association between serum TNF- $\alpha$  levels and recurrent spontaneous miscarriage: a meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 75(2): 86-93.
- [48] ZHU L, CHEN H, LIU M, et al. Treg/Th17 cell imbalance and IL-6 profile in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(6): 882-890.
- [49] LUO L, ZENG X, HUANG Z, et al. Reduced frequency and functional defects of CD4(+) CD25(high) CD127(low/-) regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 62.
- [50] WINGER EE, REED JL. Low circulating CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) T regulatory cell levels predict miscarriage risk in newly pregnant women with a history of failure [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66(4): 320-328.
- [51] QIAN J, ZHANG N, LIN J, et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(2): 157-167.
- [52] SERESHKI N, GHARAGOZLOO M, OSTADI V, et al. Variations in T-helper 17 and regulatory T cells during the menstrual cycle in peripheral blood of women with recurrent spontaneous abortion [J]. *Int J Fertil Steril*, 2014, 8(1): 59-66.
- [53] YIN Y, HAN X, SHI Q, et al. Adoptive transfer of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells for prevention and treatment of spontaneous abortion [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 161(2): 177-181.
- [54] WOJDAK K, MEYER N, SCHUMACHER A, et al. Transfer of regulatory T cells into abortion-prone mice promotes the expansion of uterine mast cells and normalizes early pregnancy angiogenesis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13938.
- [55] MOHAMMADI S, ABDOLLAHI E, NEZAMNIA M, et al. Adoptive transfer of Tregs: A novel strategy for cell-based immunotherapy in spontaneous abortion: Lessons from experimental models [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107195.
- [56] AHMADI M, AGHDAM SA, NOURI M, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment modulates peripheral blood Th17 and regulatory T cells in recurrent miscarriage patients: Nonrandomized, open-label clinical trial [J]. *Immunol Lett*, 2017, 192: 12-19.
- [57] CLARK DA. Immunological factors in pregnancy wastage: fact or fiction [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 59(4): 277-300.
- [58] SCHUMACHER A, BRACHWITZ N, SOHR S, et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy [J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5488-5497.
- [59] SHA J, LIU F, ZHAI J, et al. Alteration of Th17 and Foxp3(+) regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after the therapy of hCG combined with immunoglobulin [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1114-1118.
- [60] VON DADELSZEN P, MAGEE LA. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 36: 83-102.
- [61] HERSE F, LAMARCA B. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 69(4): 413-418.
- [62] ANANTH CV, KEYES KM, WAPNER RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980—2010: age-period-cohort analysis [J]. *BMJ*, 2013, 347: f6564.
- [63] CHAIWORAPONGSA T, CHAEMSAITHONG P, YEO L, et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(8): 466-480.
- [64] DEKKER G, ROBILLARD PY. Pre-eclampsia: Is the immune maladaptation hypothesis still standing? An epidemiological update [J]. *J Reprod Immunol*, 2007, 76(1-2): 8-16.
- [65] FU B, TIAN Z, WEI H. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia [J]. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11(6): 564-570.
- [66] RAHIMZADEH M, NOROUZIAN M, ARABPOUR F, et al. Regulatory T-cells and preeclampsia: an overview of literature [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(2): 209-227.
- [67] SASAKI Y, DARMOCHWAL-KOLARZ D, SUZUKI D, et al. Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 149(1): 139-145.
- [68] BOIJ R, MJÖSBERG J, SVENSSON-ARVELUND J, et al. Regulatory T-cell subpopulations in severe or early-onset preeclampsia [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 74(4): 368-378.
- [69] OGGE G, CHAIWORAPONGSA T, ROMERO R, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia [J]. *J Perinat Med*, 2011, 39(6): 641-652.
- [70] KASSAN M, WECKER A, KADOWITZ P, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3 regulatory T cells and vascular dysfunction in hypertension [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(10): 1939-1943.
- [71] NEVERS T, KALKUNTE S, SHARMA S. Uterine Regulatory T cells, IL-10 and hypertension [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66 Suppl 1(Suppl 1): 88-92.
- [72] CARE AS, BOURQUE SL, MORTON JS, et al. Reduction in regulatory T cells in early pregnancy causes uterine artery dysfunction in mice [J]. *Hypertension*, 2018, 72(1): 177-187.
- [73] CORNELIUS DC. Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation [J]. *Clin Med Insights Blood Disord*, 2018, 11: 1179545X17752325.
- [74] GARCIA MDS, MOBLEY Y, HENSON J, et al. Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia [J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 125: 25-31.
- [75] HARMON A, CORNELIUS D, AMARAL L, et al. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2015, 34(3): 291-306.
- [76] KINDER JM, JIANG TT, CLARK DR, et al. Pregnancy-induced maternal regulatory T cells, bona fide memory or maintenance by antigenic reminder from fetal cell microchimerism? [J]. *Chimerism*, 2014, 5(1): 16-19.

(收稿日期:2021-08-15)